

総 説

なぜアレルギー疾患は増加しているのか？

- 栄養学の立場より -

酒 井 徹， 山 本 茂

徳島大学医学部実践栄養学講座

(平成14年9月10日受付)

(平成14年9月17日受理)

はじめに

日本では第2次世界大戦以前アレルギー症状を呈する人はほとんどいなかったといわれている。しかしながら、その後、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎の患者はひと昔に比べ、増加傾向を示し平成3年度に行った厚生省のアレルギー疾患調査によると、アレルギー様症状をもつ人は、各年齢層にわたり、男性では33.4%、女性では36.2%の人がアレルギー症状を訴えていると報告されている¹⁾(図1)。

糖尿病をはじめとする生活習慣病は、遺伝的な背景はもちろんのこと、生活環境が重要な発症因子の一つであることが知られている。アレルギー疾患の発症において、少なくとも時間的に集団レベルでの遺伝子の変異・欠損といった変化が起こったとは考えづらい。また、これまで大気汚染、寄生虫疾患などといった環境要因がアレルギー疾患に関連しているといった報告がなされているが、

その詳細な因果関係については明らかではない。文明の西洋化に伴って、食生活は、動物性脂肪、精製食物摂取が増加し、逆に野菜摂取量の低下が認められ、これら栄養摂取レベルの変化がアレルギー疾患を増加させた原因の一つであることが推察される。

1. アレルギーの発症機序および環境要因との関連

Tヘルパー0型細胞(Th0)はT細胞レセプター(TCR)を介して樹状細胞をはじめとする抗原提示細胞上に提示されたMHC class II/抗原複合体を認識し、インターロイキン12(IL12)存在下ではIFN- γ 、IL2を産生するTh1型に、またIL4が作用するとIL4、5、6、13を産生するTh2型に分化誘導する。抗原特異的なTh2細胞はIL4およびIL13といったB細胞におけるIgEへのクラススイッチを誘導するサイトカインを放出し、抗原特異的なIgEレベルを上昇させる。肥満細胞にFc ϵ レセプターを介して抗原を結合したIgE抗体が結合すると活性化が引き起こされ、プロスタグランジン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質を放出する。それらの物質は血管透過性の亢進、平滑筋の収縮および粘液分泌増加を引き起こし、結果的にアレルギー症状を引き起こすことになる²⁾(図2)。

これまでアレルギーの発症は個々人の遺伝的要因に加えて環境要因がその発症に深く関与していることが示唆されている。一般的にアレルギー患者は発展途上国に比べ先進国において多く見られるので、西洋化に関連する数々の環境要因が発症に重要な役割を果たしていることが示唆されている(図3)。アトピー性皮膚炎に関してはウイルス、細菌、寄生虫感染^{3,6)}又は腸内細菌叢⁷⁾との関連が示唆されている。

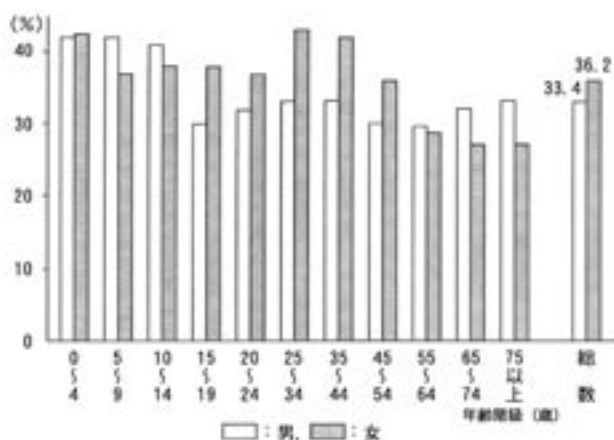


図1 アレルギー様症状を訴える人の割合
平成3年保健福祉動向調査の概要より

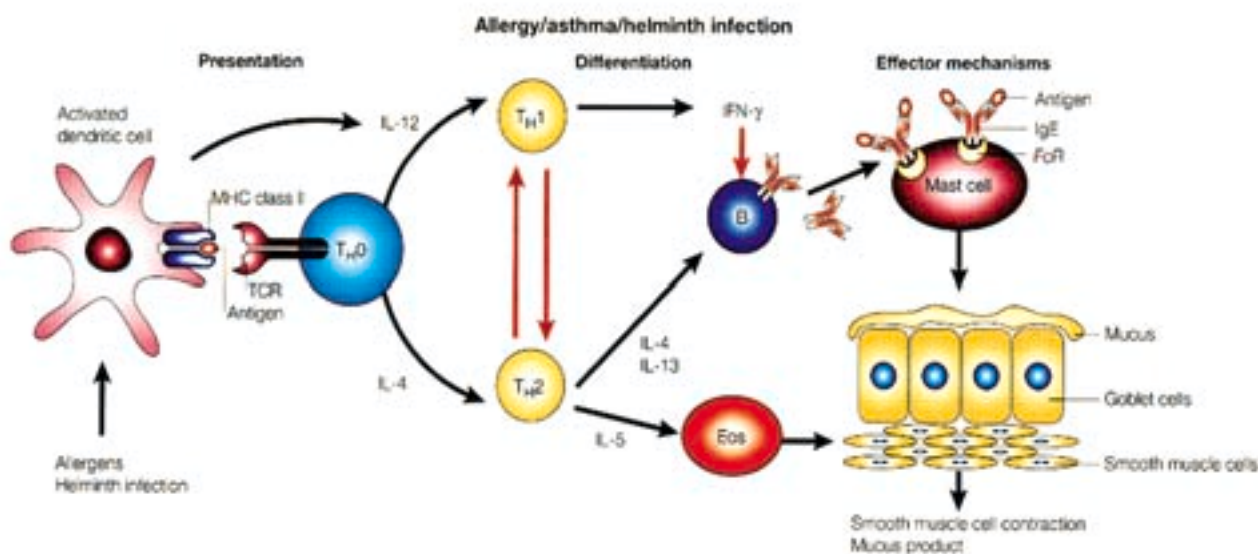


図2 Th2細胞の分化誘導とエフェクター機構

分化誘導したTh2細胞はIL-4, IL-5, IL-13などのサイトカインを産生しIgEレベルの上昇および好酸球の分化誘導を促進する。その結果, 生体にアレルギー抗原が侵入した場合, 血管透過性の亢進, 平滑筋の収縮および粘液分泌の増加がおこりアレルギー症状を引き起こす。B, B細胞; Eos, 好酸球; FcR, Fcレセプター; IFN- γ , インターフェロン γ ; MHC class II; 主要組織適合性抗原クラスII; TCR, T細胞レセプター; Th, Tヘルパー (Wills-Karpら Nature Reviews Immunology 1: 71, 2001より)

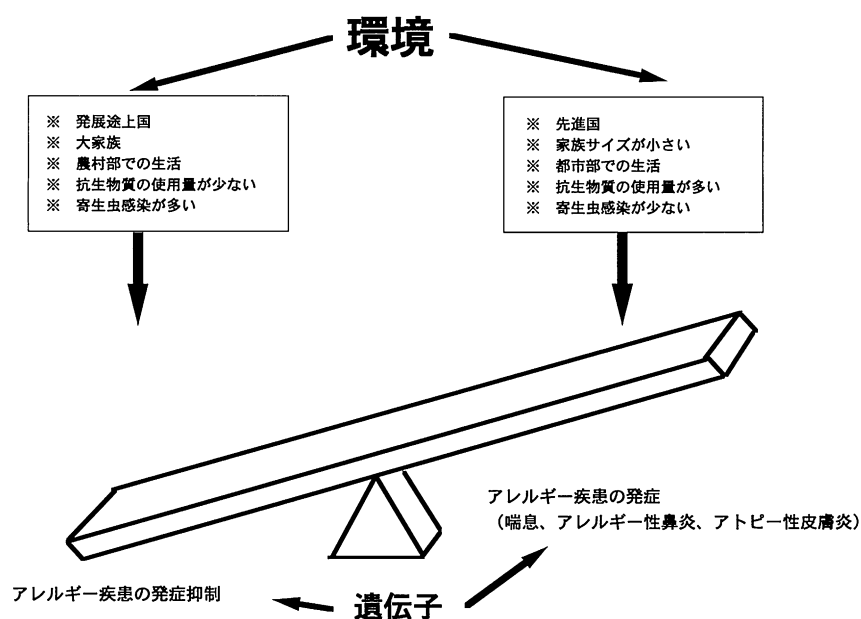


図3 アレルギー疾患発症における遺伝と環境要因の関係
アレルギー症状が発症するかしないかは個々の遺伝的背景が基盤となり, 加えて環境要因が深く関与する。発症を促進する環境要因としては生活習慣の西洋化, 寄生虫感染の減少, 抗生物質の使用などがあげられる。(Wills-Karpら Nature Reviews Immunology 1: 69, 2001より)

2. 脂肪と免疫応答

我が国の総エネルギー摂取に占める脂肪摂取量は戦後間もない頃には10%以下であった。その後, 摂取脂肪エネルギー比率は徐々に上昇し平成12年には26.5%となっている。現在の日本人成人の栄養所要量では脂肪エネルギー比が20~25%とされているのでこの値は所要量の上

限を超えるものである。

多価不飽和脂肪酸は大きくn-3系およびn-6系脂肪酸に分類することができ, それぞれの生理作用は両者で異なっている。免疫細胞に関しては, 代表的なn-6系脂肪酸であるリノール酸は γ -リノール酸, ジホモ γ -リノレン酸, そしてアラキドン酸へと代謝され, 炎症反応に深く関わるロイコトリエンを生み出す。一方, 魚油に

代表される n 3 系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸, ドコサヘキサエン酸からは炎症を引き起こす種類のロイコトリエンは生み出されない (図 4)。これまでヒトにおける研究より n 3 系脂肪酸を摂取させるとリンパ球の増殖反応, IL 2 産生⁸⁾および単球由来の TNF- α , IL 1 α/β 産生⁹⁾が抑制されることが報告されており, 一般的には n 3 系脂肪酸は炎症反応に抑制的に作用するとされている。n 3 系脂肪酸および n 6 系脂肪酸は代謝的に拮抗するため, 両者の脂肪酸摂取バランスが乱れると, 免疫過敏状態になりアレルギー症状を起こしやすいこと

が推察される。

3. アレルギー疾患とビタミン E

これまで栄養素とアレルギー疾患との関連性は取りざたされていたが, ヒトにおける明確な関連性の報告はなされていなかった。2000年に英国の Fogarty らは栄養摂取とアレルギー疾患との関連性について検討をおこない, 食事摂取ビタミン E レベルとの関連性を報告した¹⁰⁾。そこでは, ビタミン E 摂取レベルは, アレルギー患者における血中 IgE レベルと負の相関を示し, さらにアレルギー症状の発症頻度とも負の相関を示した (図 5)。同研究では, ビタミン E と同様に抗酸化作用を示すビタミン C, さらに多価不飽和脂肪酸との関連性は認められなかったとされている。

おわりに

栄養とアレルギー疾患に関しては, 現在のところ限られた栄養素でのみ関連性が明らかになっている。Fogarty らが報告したビタミン E に関しても, その詳細な抑制機構は不明であり, 先進国で増えつつあるアレルギー疾患がビタミン E 摂取レベルですべて説明できるとはいえない。今後は, ヒトにおけるコホート研究およびヒトレベルでの栄養素が免疫細胞に与える影響を明らかにすることは言うまでもないが, 並行して動物実験レベルでの詳細な作用機序を解明していく必要があるものと思われる。近年, アトピー性皮膚炎自然発症モデル動物¹¹⁾や様々な遺伝子改変動物が開発され, ヒトにおけ

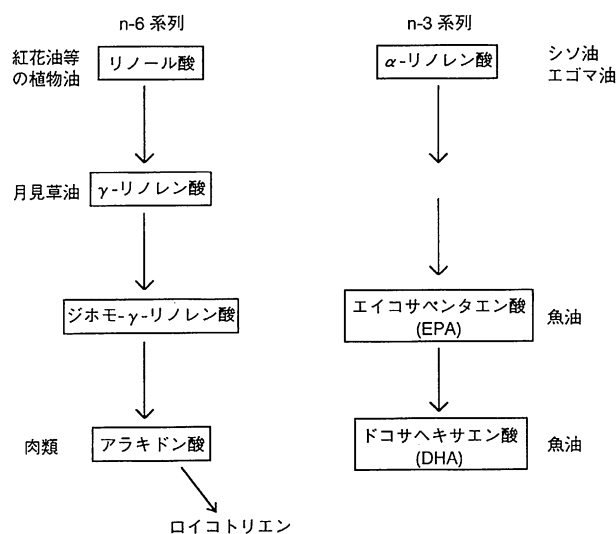


図4 脂肪酸の代謝

多価不飽和脂肪酸は n 3 および n 6 系脂肪酸に分類される。代表的な n 3 系脂肪酸としては魚油に含まれるエイコサペンタエン酸, ドコサヘキサエン酸があげられ, n 6 系脂肪酸としては, 植物油に含まれるリノール酸, 肉類のアラキドン酸があげられる。(高杉ら, アレルギーの仕組み: 食物アレルギーがわかる本 p21より)

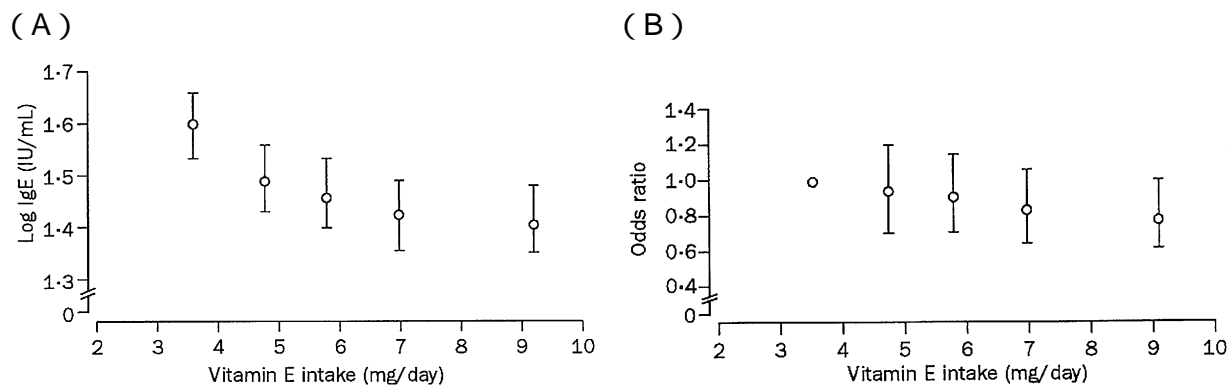


図5 アレルギー発症とビタミン E 摂取レベルとの関連

(A) アトピー患者におけるビタミン E 摂取レベルと血中 IgE レベルとの関係。(B) 年齢, 性別および喫煙習慣で補正した場合の摂取ビタミン E レベルとアレルギー発症率との関連 (Fogarty ら Lancet 356 : 1573, 2000より)

るアレルギー疾患と栄養摂取の関連の解明に貢献するものと思われる。

文 献

- 1) 坂井堅太郎：食物アレルギーの実体と食生活，上田信男編著「食物アレルギーがわかる本」日本評論社，東京，1999，p.p.3-12
- 2) Wills-Karp, M., Santeliz, J., and Karp, C.J. : The germless theory of allergic disease : revisiting the hygiene hypothesis. *Nature Reviews Immunology* ,1 : 69-75 , 2002
- 3) Shaheen, S.O., Aaby, P., Hall, A.J., *et al.* : Measles and atopy in Guinea Bissau. *Lancet* ,347 : 1792-1796 , 1996
- 4) Shirakawa, T., Enomoto, T., Shimazu, S., and Hopkin J.M. : The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* ,353 : 77-79 , 1997
- 5) Matricardi, P.M., Rosmini, F., Riondino, S., *et al.* : Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma : epidemiological study. *B.M.J.*, 320 : 412-417 , 2000
- 6) Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium* : a role for parasite-induced interleukin 10. *Lancet* ,356 : 1723-1727 ,2000
- 7) Kalliomaki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., *et al.* : Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* ,357 : 1076-1079 ,2001
- 8) Endres, S., Meydani S.N., Ghorbani, R., *et al.* : Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukin-2 production and mononuclear cell proliferation. *J. Leuk. Biol.*, 54 : 599-603 ,1993
- 9) Endress, S., Ghorbani, R., Kelley, V.E., *et al.* : The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N. Engl. J. Med.*, 320 : 265-271 ,1989
- 10) Fogarty, A., Lewis, S., and Britton, J. : Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* ,356 : 1573-1574 ,2000
- 11) Matsuda, H., Watanabe, N., Geba, G.P., *et al.* : Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int. Immunol.*, 9 : 461-466 ,1997

Is nutritional state related to the allergic disease?

Tohru Sakai, and Shigeru Yamamoto

Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Allergy, in the form of atopic diseases such as atopic eczema, allergic rhinitis, and asthma, is a chronic disorder of increasing importance in the developed countries. Although several environmental exposures, including dietary factors, infection, and microflora, have been implicated in the cause of allergic diseases, these relationship remains unclear. In respect to dietary factor, one of the candidates that contribute to the disease is polyunsaturated fatty acid because many reports showed that n-3 fatty acids have property to suppress the inflammatory immune response. Therefore, it is possible that intake of fatty acids at unsuitable n-3/n-6 ratio causes the allergic disease. Other than fatty acid, it has shown that higher concentrations of vitamin E intake are associated with lower serum IgE concentration and a lower frequency of allergen sensitization.

Key words : Th2, allergic disease, polyunsaturated fatty acid, vitamin E